

مقایسه اثربخشی چسب فنتانیل بین جلدی در درمان درد مزمن بیماران مبتلا به سرطان

بافت نرم در مقایسه با دارونما در یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور

چکیده

زمینه و هدف: درد ناشی از بدخیمی‌ها یکی از مشکلات عمده در بیماران مبتلا به بدخیمی به شمار می‌رود. روش‌های مختلفی تاکنون برای درمان درد مزمن ناشی از سرطان معرفی شده که مهم‌ترین آن‌ها استفاده از اپیویدهاست. فنتانیل یک اپیوید صناعی به شکل پچ‌های پوستی (ترانس درمال- بین جلدی) برای کاهش درد مزمن بیماران مبتلا به سرطان معرفی شده است. در این مطالعه سعی شده است اثربخشی فنتانیل بین جلدی در مقایسه با پلاسبو مورد مقایسه قرار گیرد.

روش بررسی: مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سوکور طراحی و اجرا شد. بیماران مبتلا به بدخیمی بافت نرم مراجعه‌کننده به انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) طی سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ که از درد مزمن رنج می‌بردند، وارد مطالعه شدند و به طور تصادفی به دو گروه فنتانیل بین جلدی و دارونما تقسیم شدند. در گروه دارونما بیماران پچ‌های مشابه با گروه درمان از نظر ظاهری دریافت کردند. شدت درد بیماران طی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از شروع درمان بر اساس Visual Analogue Scale (VAS) از بیماران پرسش و در پرونده آن‌ها ثبت شد. به منظور بررسی اثر درمان از آنالیز اندازه گیری‌های مکرر واریانس استفاده شد. داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS V.13 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی نمایش داده شده است. برای مقایسه داده‌های کیفی و کمی بین دو گروه در صورت تبعیت از توزیع نرمال به ترتیب از آزمون کای دو و در متغیرهای کمی از آزمون t-test استفاده شد. در صورت عدم تبعیت، از آزمون‌های معادل ناپارامتریک استفاده شد. سطح معنی‌داری در این مطالعه در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در مجموع ۱۶۶ نفر در دو گروه فنتانیل بین جلدی (۸۶ نفر) و دارونما (۸۰ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. توزیع سنی و جنسی بیماران مشابه بود. بر اساس آنالیز repeated measurement، فنتانیل بین جلدی به طور معنی‌داری شدت درد بیماران را طی زمان‌های پیگیری کاهش داده است ($p=0/07$). میزان بروز عوارض جانبی در گروه فنتانیل ۶۲ نفر (۷۲٪) و در گروه دارونما ۳۱ نفر (۳۹٪) به دست آمد که به لحاظ آماری بروز عوارض جانبی در گروه فنتانیل به طور معنی‌داری بیش از گروه دارونما بود ($p=0/001$).

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که استفاده از پچ فنتانیل بین جلدی در کاهش درد مزمن بیماران مبتلا به تومور بافت نرم یک روش مؤثر و بی‌خطر می‌باشد و می‌تواند موجب بهبود کیفیت زندگی در این دسته از بیماران گردد.

کلیدواژه‌ها: ۱- پچ فنتانیل بین جلدی ۲- درد مزمن ۳- بدخیمی بافت نرم

*دکتر بهروز زمان I

دکتر کریم همتی II

دکتر ولی‌الله حسینی III

دکتر پرویز دریایی IV

دکتر حسین فائزی پور V

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۲۷، تاریخ پذیرش: ۸۷/۸/۱۷

مقدمه

در حال حاضر سرطان یکی از مسائل مهم بهداشتی- درمانی کشور ما و سراسر جهان به شمار می‌رود. در کشور ما اهمیت بیماری سرطان در حال افزایش است و به عنوان سومین علت مرگ و میر و دومین گروه از بیماری‌های مزمن، بهداشت و درمان کشور ما را عرصه توجه خود قرار داده است.^(۱-۳) عادات جدید غذایی،

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر کریم همتی جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیهوشی به راهنمایی دکتر بهروز زمان و مشاوره دکتر ولی‌اله حسینی، دکتر پرویز دریایی و دکتر حسین فائزی پور، سال ۱۳۸۷.

این مطالعه تحت حمایت مالی دانشکده پزشکی و معاونت غذا و دارو دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است.

(I) استادیار و متخصص بیهوشی، بیمارستان حضرت فاطمه (س)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسئول)

(II) استادیار و متخصص بیهوشی، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ا یلام، ا یلام، ایران

(III) استاد و متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران

(IV) استادیار و متخصص جراحی عمومی، انستیتو کانسر، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، تهران، ایران

(V) استادیار و متخصص ارتوپدی، انستیتو کانسر، بیمارستان امام خمینی (ره)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تهران، تهران، ایران

افزایش مصرف دخانیات، افزایش جمعیت و مسن‌تر شدن ترکیب جمعیتی از عوامل مستعدکننده افزایش موارد سرطان هستند. کنترل بیماری‌های عفونی، گسترش مصرف سیگار در بین نوجوانان و سایر اقشار جامعه و رواج ابتلا به هپاتیت B و C از دلایل کلان منتهی به افزایش بروز سرطان در جامعه هستند. تخمین زده می‌شود یک سوم موارد سرطان قابل پیشگیری و یک سوم دیگر، مشروط به تشخیص زودهنگام، بالقوه درمان‌پذیر هستند. در اکثر موارد دیگر درمان قطعی میسر نیست و با اقدامات مؤثر نگهدارنده و تسکینی می‌توان کیفیت زندگی را بهبود بخشید.

بر اساس تمام شواهد علمی، تجربی و تحقیقاتی بیماری سرطان در ردیف یکی از اساسی‌ترین و خطرناک‌ترین بیماری‌های مزمن و از عوامل تهدیدکننده جامعه به شمار می‌رود. پیشرفت‌های درمانی در بسیاری از موارد سرطان‌ها موفق به مهار بیماری، کنترل عوارض ناشی از آن و افزایش بقای طولانی مدت برای طیف وسیعی از بیماران مبتلا به انواع مهاجم و پیشرفته بیماری شده است.

همان‌طوری که پیشتر ذکر شد در بخش قابل توجهی از بیماران که متأسفانه دیر تشخیص داده می‌شوند و از نظر درمانی هدف درمان کامل نیست، تمیهدات درمانی برای افزایش طول عمر و بهبود کیفیت زندگی بیماران در طول حیات می‌باشد. درد مزمن سرطان یکی از مشکلات عمده برای این دسته از بیماران به شمار می‌رود و تاکنون روش‌های مختلفی برای کاهش و تسکین درد ناشی از بدخیمی‌ها معرفی شده است. (۷-۸)

از مهم‌ترین ترکیباتی که برای کنترل این دسته از دردها در دسترس می‌باشد می‌توان به اپیوئیدها اشاره کرد. به منظور کنترل درد با استفاده از اپیوئیدهای خوراکی و تزریقی و برای دستیابی به دوز مؤثر، لازم است مصرف داروها منظم باشد. در اغلب موارد به دلیل

مشکلات همراه بیماری و فراموشی، ممکن است مصرف منظم این ترکیبات دچار اشکال و در نهایت موجب عدم کنترل کافی درد بیمار گردد. به همین دلیل روش‌های مختلفی برای انتقال دارو معرفی شده است که می‌توان به چسب‌های بین جلدی اشاره کرد. (۹-۱۰)

از بین اپیوئیدها موجود، می‌توان از فنتانیل به خاطر خواص منحصر بفرد آن به صورت پچ‌ها (چسب‌های) بین جلدی استفاده کرد. فنتانیل به عنوان یک اپیوئید صناعی به دلیل خواص چربی-دوست آن و قدرت ضد دردی بالا در مقایسه با مورفین، در دهه ۹۰ مورد توجه قرار گرفت و برای اولین بار با عنوان تجاری Duragesic در درمان درد مزمن سرطان معرفی و تجویز شد. (۱۰)

استفاده از فنتانیل بین جلدی به خصوص در بیمارانی که از دیسفاژی، تهوع، استفراغ مقاوم به درمان، و یا از عدم تحمل سایر اپیوئیدها رنج می‌برند، مفید می‌باشد. همچنین این روش استفاده برای بیمارانی که قادر نیستند در زمان‌های تعیین شده داروی خود را مصرف نمایند، مناسب می‌باشد.

همان‌گونه که عنوان شد درد شایع‌ترین علامت بیماری سرطان است و شدت درد با پیشرفت بیماری افزایش می‌یابد. جهت بهبود شرایط زندگی بیماران سرطانی و کاهش درد این بیماران تا به حال از داروهای مختلفی شامل داروهای ضد درد غیر اپیوئید (NSAIDs) و اپیوئیدها (ضعیف، متوسط و قوی) استفاده شده است. با این حال در بهترین مراکز و شرایط درمانی هم درد بیماران به طور کامل از بین نرفته است. (۱۱-۱۳)

داروهای قبلی هر کدام مشکلات خاص خود را داشته‌اند. فنتانیل یک داروی اپیوئید صناعی است که در سال ۱۹۶۰ ساخته و حدود ۳۰ سال است که به عنوان جزیی از رژیم‌های هوشبری مورد استفاده قرار گرفته است. مشخصات فیزیکی دارو شامل وزن مولکولی کم، حلالیت زیاد در چربی و قدرت زیاد (۷۵-۱۰۰ برابر قوی‌تر از مورفین بر گیرنده‌های مو اثر می‌کند) باعث

شده از فنتانیل در سیستم‌های بین جلدی استفاده شود. استفاده از فنتانیل بین جلدی باعث می‌شود که بیماران دوز کنترل شده‌ای از دارو را به مدت ۷۲ ساعت دریافت نمایند که داروی مؤثری برای درمان درد مزمن سرطان است.^(۱۶-۱۴)

در مطالعات انجام شده آمده است که صرف نظر از اینکه بیمار قبلاً اپیوید گرفته است یا خیر، بیماران درد سرطان که به اپیوید قوی نیاز داشته‌اند، داروی فنتانیل اثرات سودمندی در موارد حاد و مزمن داشته است که نیاز به اپیویدهای قوی قبل از آن را کاهش می‌دهد. مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از داروی قوی فنتانیل به روش بین جلدی ساده‌تر، ارزان‌تر و بی‌عارضه‌تر از داروهای قبلی بوده و در بیماران با سرطان‌های پیشرفته و شدید که ضد دردهای مختلف تزریقی و خوراکی دریافت می‌کردند، اثرات سودمندی داشته است.^(۱۷)

در یک متاآنالیز انجام شده، نشان داده شد که میزان کاهش درد در بیمارانی که در آن‌ها از پچ فنتانیل بین جلدی استفاده شده بود، به طور معنی‌داری بیش از بیمارانی بود که از مورفین خوراکی آهسته رهش استفاده کرده بودند ($p=0.07$). این اثر بهتر پچ فنتانیل بین جلدی بیشتر در بیمارانی که دچار درد مزمن غیرسرطانی بودند، به دست آمد. حتی در مورد اثرات جانبی به دست آمده، عوارض ناشی از فنتانیل به طور معنی‌داری کمتر از بیمارانی بود که در آن‌ها از مورفین خوراکی آهسته رهش استفاده شده بود.^(۱۸)

با این حال هنوز در میزان اثربخشی روش بین جلدی اختلاف نظر وجود دارد و برخی از مطالعات هنوز نتوانسته‌اند به خوبی این تأثیر را نشان دهند. محققان علت این اختلاف در نتایج مطالعات انجام شده در این زمینه را تفاوت در متدولوژی و کیفیت مطالعات انجام شده و در نهایت تعداد حجم نمونه و گروه‌های مقایسه می‌دانند.

در این مطالعه سعی شده است با طراحی یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده، با رفع مشکلات سایر مطالعات بتواند اثربخشی استفاده فنتانیل بین جلدی در کاهش درد بیماران مبتلا به سرطان‌های بافت نرم مورد بررسی قرار گیرد.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت یک کارآزمایی بالینی تصادفی شده دو سو کور (Double Blind Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial) طراحی و اجرا شد. محل انجام مطالعه در انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی (ره) تهران طی سال‌های ۱۳۸۵ و ۱۳۸۶ بود.

بیماران به ترتیب ورود منطبق با معیارهای ورود و خروج در صورت تمایل و پس از کسب رضایت وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود شامل سن بیشتر از ۱۸ سال، Life expectancy بیش از ۳ ماه، اندیکاسیون دریافت اپیوید به علت درد مزمن ناشی از سرطان، شدت درد بیماران بر حسب VAS بیش از ۳ و رضایت برای ورود به مطالعه بود.

در صورت سابقه آلرژی به اپیویدها، اعتیاد به مواد مخدر، احتباس CO₂، بیماری فعال پوستی، بیلی روبین بالای ۲g/dl (گرم در دسی لیتر)، سابقه رادیوتراپی، تغییرات هورمونی و سابقه شیمی‌درمانی در طی ۷ روز اخیر این بیماران از مطالعه کنار گذاشته می‌شدند.

پس از انتخاب بیماران بر اساس معیارهای ورود و خروج توسط یک نفر که از مطالعه اطلاعی نداشت، بیماران به طور تصادفی و قرعه‌کشی یک در میان در دو گروه فنتانیل بین جلدی و دارونما تقسیم شدند.

بیماران ابتدا توسط یکی از پزشکان طرح ویزیت شده و مشخصات اولیه، دموگرافیک و بالینی آن‌ها ثبت شد. در گروه پلاسبو، بیماران چسب‌های مشابه به گروه فنتانیل بین جلدی دریافت کردند. این پچ‌ها در ناحیه یکسان (ناحیه دلتوئید) و توسط یک شخص چسبانده می‌شد. سپس بیماران از

یافته‌ها

در این مطالعه ۱۶۶ نفر در دو گروه فنتانیل (۸۶ نفر) و دارونما (۸۰ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. در جدول شماره ۱ مشخصات اولیه بیماران آورده شده است. همان گونه که مشاهده می‌شود دو گروه از نظر سنی اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارند ($p=0/131$). همچنین از نظر توزیع جنسی بیماران اختلاف معنی‌داری به لحاظ آماری بین دو گروه دیده نشد ($p=0/08$).

توزیع ضایعات بیماران بر اساس مناطق آناتومیک در دو گروه مورد مقایسه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همان گونه که مشاهده می‌شود بیشتر ضایعات بیماران مورد مطالعه از اندام‌ها و رتروپریتوئن می‌باشد. توزیع ضایعات در دو گروه به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری با یکدیگر ندارند ($p=0/378$). متوسط شدت درد در دو گروه بیش از ۱۲ ماه می‌باشد. به لحاظ آماری اختلاف معنی‌داری از نظر مدت درد در دو گروه وجود ندارد ($p=0/581$).

جدول شماره ۱- مشخصات اولیه بیماران در دو گروه مطالعه

p-value	دارونما (n=۸۰)	چسب فنتانیل بین جلدی (n=۸۶)	
۰/۱۳۱	۵۰/۲±۱۷/۸	۴۵/۵±۱۸	سن (سال)، میانگین ± انحراف معیار
۰/۰۸۶	۴۸/۳۸	۳۴/۴۶	جنس، مرد/زن
۰/۳۷۸			محل ضایعات، فراوانی
	۳۰	۲۸	اندام‌ها
	۲۶	۲۶	خلف صفاق
	۶	۸	تنه و قفسه سینه
	۱۸	۱۲	سروگردن
	-	۲	مدیاستین
۰/۵۸۱	۱۲/۶±۱۹	۱۴/۳±۲۰/۲	مدت درد (ماه)، میانگین ± انحراف معیار
			شدت درد بیماران قبل از ورود به مطالعه، میانگین ± انحراف معیار
۰/۰۷	۵/۸±۱/۴	۶/۲±۰/۷	

متوسط شدت درد قبل از مداخله در گروه فنتانیل $6/2 \pm 0/7$ و در گروه دارونما $5/8 \pm 1/4$ بود که به لحاظ

وضعیت شدت درد مورد بررسی قرار گرفتند. دوز مورد استفاده جهت بهبود درد ۲۵ میکروگرم در ساعت ($\mu\text{g/h}$) بود که بر اساس پاسخ بالینی، دوز دارو تنظیم می‌شد. دوز مورد استفاده هر ۷۲ ساعت تعویض می‌شد.

بیمارانی که در طی مطالعه داروهای دیگری به علل طبی دریافت می‌کردند و یا ضد درد غیرمخدري مصرف می‌کردند، تغییری در درمانشان صورت نمی‌گرفت. در صورتی که بیمار دچار عوارض جدی، اثرات ساداتیو شدید (که به تحریک پاسخ ندهد)، عدم تحمل رویکردهای درمانی دیگر (که مشارکت بیمار را غیرممکن می‌ساخت) و یا عوارض جانبی شدید شامل تهوع، استفراغ (که نیاز به مداخله درمانی داشت) می‌شد، از مطالعه خارج می‌گشت.

شدت درد بیماران بر حسب معیار VAS توسط پزشکان و پرستاران آموزش دیده در مرکز بررسی می‌شد. شدت درد، قبل از مداخله و طی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از چسباندن پچ بررسی می‌شد. بیمارانی که قبل از شروع درمان VAS کمتر از ۳ یا برابر با ۳ داشتند، مورد مطالعه قرار نگرفتند. همچنین بیمارانی که به هر دلیلی نیاز به مخدر بیشتری (بیش از دوز ثابت تجویز شده) پیدا می‌کردند، ثبت می‌گردید. در طی مطالعه تلاش شد تا مشخص شود که ضد درد مصرفی توسط بیمار پس از درمان اخیر کم شده یا خیر. داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS V.13 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی نمایش داده شده است. برای مقایسه داده‌های کیفی و کمی بین دو گروه در صورت تبعیت از توزیع نرمال به ترتیب از آزمون کای دو و در متغیرهای کمی از آزمون t-test استفاده شد. در صورت عدم تبعیت، از آزمون‌های معادل ناپارامتریک استفاده شد. همچنین برای بررسی تأثیر زمان و تداخل آن با دارو، از آنالیز آماری repeated measurement استفاده شد. سطح معنی‌داری در این مطالعه در حد ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

شده است. میزان بروز عوارض جانبی در طی استفاده از دارو در گروه فنتانیل ۶۲ نفر (۷۲٪) و در گروه دارونما ۳۱ نفر (۳۹٪) به دست آمد.

به لحاظ آماری بروز عوارض جانبی در گروه فنتانیل به طور معنی‌داری بیش از گروه دارونما بود ($p=0/001$). این عوارض شامل تهوع، استفراغ و اثرات خواب‌آلودگی آن بود. با این حال بروز خارش و قرمزی پوست در گروه دارونما بیش از گروه فنتانیل بود. از بین افرادی که دچار عارضه خواب‌آلودگی شده بودند ۱۶ نفر از آن‌ها به علت اثرات خواب‌آلودگی بسیار شدید قادر به ادامه درمان نبوده و درمان با استفاده از فنتانیل بین جلدی در آن‌ها متوقف شد.

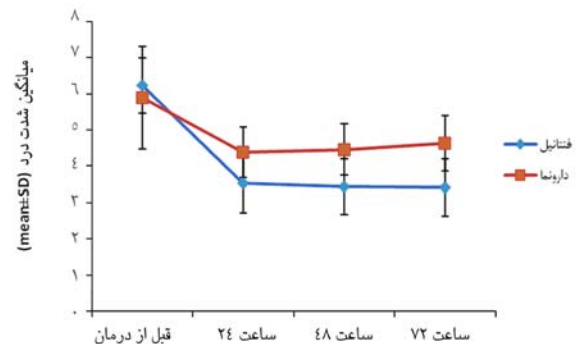
بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از پچ‌های فنتانیل بین جلدی در مقایسه با دارونما موجب کاهش معنی‌دار شدت درد بیماران از زمان مصرف تا ۷۲ ساعت پس از آن می‌شود. هر چند که استفاده از پچ‌های بین جلدی موجب افزایش تهوع، استفراغ و اثرات خواب‌آلودگی در بیماران شده، ولی در مقایسه با دارونما اثرات موضعی آن‌ها همچون خارش و قرمزی پوست کمتر می‌باشد.

اثربخشی و بی‌خطری فنتانیل به صورت بین جلدی در مطالعات مختلف نشان داده شده است. (۱۹-۲۳) نتایج به دست آمده در این مطالعه نیز در تأیید مطالعات قبلی حاکی از کاهش درد بیماران مبتلا به تومورهای بافت نرم می‌باشد. گزارش‌های منتشر شده از سراسر جهان در طیف مختلف بیماران مبتلا به دردهای مزمن سرطانی و غیرسرطانی نشان می‌دهد که پچ‌های فنتانیل بین جلدی می‌تواند به طور مطلوبی موجب کاهش درد بیماران شود. این اثربخشی نه تنها در مقایسه با دارونما برتری دارد، بلکه در مقایسه با روش‌های ضد درد مشابه از جمله مورفین خوراکی آهسته رهش قابل مشاهده است. (۱۸)

از مشکلات استفاده از روش ضد درد فنتانیل بین جلدی می‌توان به سختی تیتراسیون آن به دلیل تأثیر پارامترهای

آماري اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود ندارد ($p=0/06$). با این حال در سایر زمان‌های پیگیری (۴۸، ۷۲ و ۷۲ ساعت پس از شروع مطالعه) شدت درد در گروه فنتانیل به طور معنی‌داری کاهش یافت ($p=0/07$) (شکل شماره ۱).



شکل شماره ۱- توزیع شدت درد طی زمان‌های پیگیری در دو گروه مطالعه بر حسب VAS

با توجه به نقش سن، جنس و شدت اولیه درد بیماران و به منظور کنترل اثر زمان بر نقش فنتانیل در کاهش درد، از آنالیز چند متغیره repeated measurement استفاده شد. در این مدل کاهش درد تنها با مصرف فنتانیل معنی‌دار بود و سایر عوامل سن، جنس، شدت درد اولیه و زمان نقش معنی‌داری بر روی کاهش درد نداشتند.

جدول شماره ۲- اثرات جانبی گزارش شده توسط بیماران به تفکیک در دو گروه

چسب فنتانیل بین جلدی (n=۸۶)		دارونما (n=۸۰)
قرمزی محل استفاده از چسب	۲	۱۲
خارش محل استفاده از چسب	۲	۸
تهوع و استفراغ	۱۶	۶
خواب‌آلودگی خفیف	۲۶	۶
خواب‌آلودگی شدید	۱۶	-
بدون عوارض جانبی	۲۴	۴۸

همچنین بروز عوارض جانبی گزارش شده در بیماران در دو گروه مقایسه، در جدول شماره ۲ آورده

یکی از محدودیت‌های مطالعه حاضر استفاده از دارونما می‌باشد. هر چند این مقایسه می‌تواند اثربخشی چسب بین جلدی فنتانیل را در مقایسه با دارونما نشان دهد، ولیکن بهتر بود که این قیاس با ترکیبات ضد درد مشابه از جمله ترکیبات اپیویدی آهسته رهش انجام می‌گرفت.

همچنین، در این مطالعه اثرات خواب آلودگی فنتانیل یکی از مشکلات بیماران بود. در صورتی که امکان سنجش سطح سرمی فنتانیل در این بیماران وجود داشت، دوز مؤثرتر با اثرات جانبی کمتری برای بیماران تجویز می‌گشت. با این حال برای کاستن این عوارض و بهینه سازی دوز مصرف نیاز به مطالعات تکمیلی وجود دارد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که استفاده از پچ فنتانیل بین جلدی در مقایسه با دارونما می‌تواند درد بیماران را به طور معنی‌داری کاهش دهد. از سویی دیگر، بیمارانی که پچ فنتانیل بین جلدی را مصرف کردند از برخی از عوارض جانبی همچون اثرات خواب آلودگی آن شکایت داشتند. با این حال به نظر می‌رسد که استفاده از پچ فنتانیل بین جلدی در کاهش درد متوسط و شدید بیماران مبتلا به دردهای سرطانی بافت نرم مؤثر باشد.

تقدیر و تشکر

این مطالعه با حمایت مالی (اعتبارات پژوهشی) دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران انجام شده است که بدین وسیله نویسندگان مقاله از مسؤولین محترم کمال سپاسگزاری را دارند.

مختلف انسانی و خود پچ دارو اشاره کرد. یک مطالعه نشان داد که در حدود ۶۰٪ از پچ‌های فنتانیل بین جلدی مورد استفاده، میزان جذب بین ۶۰٪ تا ۸۴٪ بوده است که با عواملی چون سن و نوع بیماری ارتباط دارد. بدین شکل که با افزایش سن، میزان جذب کاهش و سرطان‌هایی چون سرطان پستان و سیستم گوارش با افزایش جذب فنتانیل ارتباط دارد.

این مساله در مطالعه دیگری نیز نشان داده شد، بدین شکل که میزان فراهم زیستی پچ‌های فنتانیل بین جلدی در حدود ۷۸٪ به دست آمد.^(۲۴) این مساله موجب شده است که امروزه محققان به دنبال روش‌هایی باشند که بتواند میزان جذب را افزایش داده و تا حد زیادی تأثیر پارامتر مؤثر را کاهش دهد.

از دیگر مشکلات پچ‌های بین جلدی می‌توان به عوارض جانبی آن‌ها اشاره کرد که مشابه با عوارض جانبی سایر اپیویدها می‌باشد. عوارض جانبی ناشی از استفاده از پچ فنتانیل بین جلدی در مطالعات مختلف بر روی بیماران سرطانی که از درد مزمن رنج می‌بردند بین ۲ تا ۳۰ درصد گزارش شده است.^(۲۳و۲۱،۱۹) با این حال این عوارض در مطالعه حاضر در مقایسه با مطالعات مشابه در حد بالایی (در حدود ۶۰٪) به دست آمد.

از مهم‌ترین اثرات جانبی استفاده از پچ‌های فنتانیل بین جلدی وجود اثرات خواب‌آلودگی می‌باشد که در مطالعه در حدود ۵۰٪ از بیماران از آن شکایت داشتند و حتی در ۸ نفر از بیماران به علت اثرات خواب‌آلودگی شدید، درمان با استفاده از پچ فنتانیل بین جلدی قطع شد. البته مطالعات نشان داده است که عوارض جانبی ناشی از اپیوید از جمله مشکلات خواب‌آلودگی آن با سایر ترکیبات از جمله مورفین خوراکی پیوسته رهش کمتر بوده و بیماران راضی‌تر بودند.^(۲۵و۲۴)

فهرست منابع

1- Ghavamzadeh A, Moussavi A, Jahani M, Rastegarpanah M, Iravani M. Esophageal cancer in Iran. *Semin Oncol* 2001; 28(2): 153-7.

2- Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007; 3(4): 383-91.

- 3- Montazeri A, Sajadian A, Ebrahimi M, Haghighat S, Harirchi I. Factors predicting the use of complementary and alternative therapies among cancer patients in Iran. *Eur J Cancer Care* 2007; 16(2): 144-9.
- 4- Cleeland CS, Gonin R, Hatfield AK, Edmonson JH, Blum RH, Stewart JA, Pandya KJ: Pain and its treatment in outpatients with metastatic cancer. *N Engl J Med* 1994, 330: 592-596.
- 5- Simmonds MA. Pharmacotherapeutic management of cancer pain: Current practice. *Semin Oncol* 1997; 24(5 Suppl 16): S16-1-6.
- 6- Grond S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff A. Prevalence and pattern of symptoms in patients with cancer pain: A prospective evaluation of 1635 cancer patients referred to a pain clinic. *J Pain Symptom Manage* 1994, 9: 372-382.
- 7- Zhukovsky DS, Gorowski E, Hausdorff J, Napolitano B, Lesser M. Unmet analgesic needs in cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 113-119.
- 8- Foley KM. Preface. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(Suppl 3): 1-3.
- 9- Herbst LM, Strause LG. Transdermal fentanyl use in hospice home-care patients with chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(Suppl 3): S3-S7.
- 10- Stanley TH. The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7(Suppl 3): 8-15.
- 11- Trescot AM, Glaser SE, Hansen H, Benyamin R, Patel S, Manchikanti L. Effectiveness of opioids in the treatment of chronic non-cancer pain. *Pain Physician* 2008 Mar; 11(2 Suppl): S181-200.
- 12- William L, Macleod R. Management of breakthrough pain in patients with cancer. *Drugs* 2008; 68(7): 913-24.
- 13- Bitros BS. Advocating for management of cancer pain. *J Am Osteopath Assoc* 2007 Dec; 107(12 Suppl 7): ES4-8.
- 14- Jeal W, Benfield P. Transdermal fentanyl. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in pain control. *Drugs* 1997 Jan; 53(1): 109-38.
- 15- Mosser KH. Transdermal fentanyl in cancer pain. *Am Fam Physician* 1992 May; 45(5): 2289-94.
- 16- Payne R. Transdermal fentanyl: suggested recommendations for clinical use. *J Pain Symptom Manage* 1992 Apr; 7(3 Suppl): S40-4.
- 17- Eberhart L. The safety and tolerability of the fentanyl HCl iontophoretic transdermal system: an alternative to currently available analgesic modalities. *J Opioid Manag* 2007 Sep-Oct; 3(5): 249-56.
- 18- Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, Camacho F, Horbay GL, Richarz U, et al. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004 Sep; 20(9): 1419-28.
- 19- Yu SY, Sun Y, Wu YL, Qin SK, Xie GR, Liu SJ, et al. Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 4492 patients. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2005 Jun; 27(6): 369-72.
- 20- Fujimoto M, Sakuyama T, Mizutani Y, Kuroda T, Yanaga K. Home palliative care--2 case reports: a long-term cancer pain management with transdermal fentanyl. *Gan To Kagaku Ryoho* 2004 Dec; 31 (Suppl 2): 190-3.
- 21- Kömürçü S, Turhal S, Altundağ K, Atahan L, Turna HS, Manavoglu O, et al. Safety and efficacy of transdermal fentanyl in patients with cancer pain: phase IV, Turkish oncology group trial. *Eur J Cancer Care* 2007 Jan; 16(1): 67-73.
- 22- Mercadante S, Porzio G, Ferrera P, Fulfarò F, Aielli F, Verna L, et al. Sustained-release oral morphine versus transdermal fentanyl and oral methadone in cancer pain management. *Eur J Pain* 2008 Mar ;17: 1040-6.
- 23- Patients with chronic pain prefer fentanyl patches to oral morphine. *BMJ* 2001; 322 (12). (Report).
- 24- Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, Wanke LA, Williams R, Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998 Apr; 16(4): 1588-93.
- 25- Allan L, Hays H, Jensen NH, de Waroux BL, Bolt M, Donald R, et al. Randomized crossover trial of transdermal fentanyl and sustained release oral morphine for treating chronic non-cancer pain. *BMJ* 2001 May 12; 322(7295): 1154-8.

Comparison of the Efficacy of Transdermal Fentanyl in the Treatment of Chronic Soft Tissue Cancer Pain with Placebo in a Double Blind Randomized Clinical Trial

***B. Zaman, MD^I K. Hemati, MD^{II} V. Hasani, MD^{III}
P. Dariaie, MD^{IV} H. Faezipour, MD^V**

Abstract

Background and Aim: Pain due to cancer is one of the major problems of patients affected by malignancies. There are many methods for management of cancer pain and opioid consumption is the most important method. Fentanyl is a synthetic opioid which is represented as a transdermal patch used for chronic cancer pain relief. In this study we evaluated the effectiveness of transdermal fentanyl patch as compared to placebo in cancer pain.

Patients and Methods: This study was designed and performed as a double blind randomized clinical trial. Patients affected by soft tissue tumors with chronic pain who had referred to Cancer institute of Imam Khomini Hospital during 2006-07 were included and divided randomly into transdermal fentanyl patch and placebo groups. The appearance of the patches in both groups was the same. Pain severity was measured with Visual Analogue Scale(VAS) 24, 48 and 72 hours after the initiation of treatment. Data analysis was done by SPSS V. 13 software. Quantitative data were shown with mean(SD) and qualitative data were presented with frequency. Chi-square and t-tests were used for comparison of the data between the two groups. Repeated measurement analysis of variance was used for evaluating the effect of time and its relation with the medicine. $p < 0.05$ was considered as statistically significant.

Results: A sum of 166 patients affected by cancer were divided in two groups –transdermal group(86 patient) and placebo group(80 patients). There was the same age and sex distribution in both the groups. According to repeated measurement analysis, the pain severity was significantly reduced in the transdermal fentanyl group as compared to the placebo group($p=0.07$).

The incidence of side effects was observed in 62 patients (72%) in fentanyl patch group and 31 patients (39%) in placebo group; emphasizing the fact that the side effects were significantly more in the transdermal fentanyl patch group as compared to the placebo group ($p=0.001$)

Conclusion: The data suggest that transdermal fentanyl patch is an effective and safe method in reducing pain in patients affected by soft tissue tumors. Also it can improve the quality of life in this group of patients.

Key Words: 1) Transdermal fentanyl patch 2) Chronic pain
3) Soft tissue malignancy

This article is a summary of the thesis by K. Hemati, MD for the degree of speciality in Anesthesiology under the supervision of B. Zaman, MD and consultation with V. Hasani, MD, P. Dariaie, MD and H. Faezipour, MD(2008).

.This study has been conducted under the financial support of Iran University of Medical Sciences and Health Services.

I) Assistant Professor of Anesthesiology, Hazrat-e- Fatemeh Zahra Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (* Corresponding Author)

II) Assistant Professor of Anesthesiology, Imam Khomeini Hospital, Ilam University of Medical Sciences and Health Services, Ilam, Iran

III) Professor of Anesthesiology, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

IV) Assistant Professor of General surgery, Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran

V) Assistant Professor of Orthopedics, Cancer Institute, Imam Khomeini Hospital, Tehran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran